



TITLE:

Fat Mass Reduction With Adipocyte Hypertrophy and Insulin Resistance in Heterozygous PPAR γ Mutant Rats(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Valentino, Milton Junior Gumbilai

CITATION:

Valentino, Milton Junior Gumbilai. Fat Mass Reduction With Adipocyte Hypertrophy and Insulin Resistance in Heterozygous PPAR γ Mutant Rats. 京都大学, 2018, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2018-05-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k21253>

RIGHT:

Authors are permitted to post the submitted or accepted versions of their manuscripts on their personal website; in their funding body or institution's database, archive, or repository; in not-for-profit subject-based preprint servers or repositories; and on scholarly collaboration networks that subscribe to STM's "Voluntary Principles for Article Sharing on Scholarly Collaboration Networks." Final publication is available at <https://doi.org/10.2337/db15-1422>

京都大学	博士（ 医学 ）	氏 名	Valentino Milton Junior Gumbilai
論文題目	Fat Mass Reduction With Adipocyte Hypertrophy and Insulin Resistance in Heterozygous PPAR γ Mutant Rats (ヘテロ接合体 PPAR γ 変異体ラットにおける脂肪細胞の肥大化とインスリン抵抗性による体脂肪量減少)		
(論文内容の要旨)			
<p>Agonist-induced activation of peroxisome proliferator- activated receptor- γ (PPARγ) stimulates adipocyte differentiation and insulin sensitivity. Patients with heterozygous PPARγ dominant negative mutation develop partial lipodystrophy and insulin resistance. It was reported that heterozygous PPARγ knockout mice have increased insulin sensitivity and that mice with heterozygous PPARγ dominant- negative mutation have normal insulin sensitivity and improved glucose tolerance. This evidence is inconsistent in humans. So, this study generated a PPARγ rat with a loss- of function mutation (Pparg^{mkγo}) without dominant negative activity by using the ENU (N-ethyl-N-nitrosourea) mutagenesis method. This is in the context of the interspecies intranslatability of PPARγ related finding. Pparg^{mkγo} is a missense mutation located in the DNA binding domain that results in a complete loss of function for PPARγ transcriptional with no dominant- negative acitivity agains wild-type (WT) PPARγ. Therefore, Pparg^{mkγo/+} rat is a de facto PPARγ hapoinsufficient model. This study demonstrated anew that PPARγ positively regulates fat mass and insulin sensitivity. Also, it reveals that the unexpected phenotypes of mouse models on PPARγ are mouse specific.</p> <p>A novel finding of this study is that PPARγ regulates mainly adipocyte number rather than adipocyte size in vivo. Pparg^{mkγo/+} rats fed both standard and high fat diets showed adipocyte hypertrophy in subcutaneous, epididymal, and mesenteric fats. There was no significant difference of mean adipocyte area in subcutaneous fat of male Pparg^{mkγo/+} rats fed a standard diet was found, however larger adipocytes were detected in subcutaneous fat of male Pparg^{mkγo/+} even in standard diet. Adipocyte hypertrophy with unchanged or reduced fat mass decreased adipocyte number in Pparg^{mkγo/+} rats in all fats examined and observed in this study regardless of diet. In addition, heterozygous Pparg^{mkγo/+} rats also showed reduced fat mass with insulin resistance which were highly predictable from known actions of PPARγ agonists and phenotypes of patients with the PPARγ mutation. To date, this report is the first known to clearly</p>			

demonstrate that both alleles of PPAR γ are required for normal adipocyte development and insulin sensitivity in vivo.
<p>In conclusion, this study demonstrates that PPARγ haploinsufficiency causes fat mass reduction, adipocyte hypertrophy and insulin resistance. Thus, the choice of appropriate species as experimental models is critical and that Pparg^{mkγo/+} rats are useful for the study of PPARγ.</p>
<p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体γ (PPARγ) アゴニストによって引き起こされた活性化は、脂肪細胞分化とインスリン感受性を刺激する。ヘテロ接合体 PPARγ ドミナント・ネガティブ変異体が発現した患者は、部分的なりポジストロフィーとインスリン抵抗性が生じる。ヒトにおける結果とは異なり、ヘテロ接合体 PPARγ ノックアウト・マウスはインスリン感受性が高まり、ヘテロ接合体 PPARγ ドミナント・ネガティブ変異が起きたマウスは、 インスリン感受性が正常化し、耐糖能が改善したことが報告されている。</p> <p>本論文では、PPARγに関する種間の違いという観点から、ENU（エチルニトロソウレア）投与による突然変異生成方法を用いて、ドミナント・ネガティブ変異を発現しない機能喪失型変異を有する PPARγ 変異体ラットを生成した。ヘテロ接合体 Ppargmkγo/+ラットは、脂肪細胞の肥大化と体脂肪量減少ならびにインスリン抵抗性を示した。そしてそれは、PPARγ アゴニストの既知の作用と PPARγ 突然変異患者の表現型を説明可能であることを示した。</p> <p>本論文は、PPARγ の両方のアレルが、生体内の正常な脂肪細胞分化とインスリン感受性に必要であることを証明したものである。さらに、本研究は、PPARγ が生体内で、脂肪細胞の大きさよりも、むしろ脂肪細胞の数を調整することを示している。</p> <p>以上の研究は、PPARγ の病態における役割の解明に貢献し、肥満症学ならびに糖尿病学の発展に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、平成30年3月19日実施の論文内容とそれに関する試験を受け、合格と認められたものである。</p>

